

SÍNTESIS DE SISTEMAS BICÍCLICOS

[3.2.1]OCTANO CON DOS

HETEROÁTOMOS



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Yaiza Hernández González

Trabajo de Fin de Grado

Julio 2015

ÍNDICE

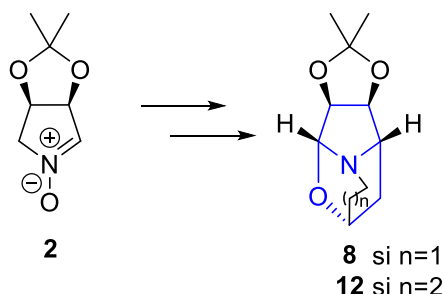
1.Objetivos	1
2. Antecedentes	2
2.1. Sistemas bicíclicos [3.2.1]	2
2.2. Inhibidores de glicosidasas	5
3. Metodología	9
3.1. Técnicas generales de síntesis y caracterización	9
3.2. Síntesis de las nitronas de partida 2 y 5	10
3.2.1. Síntesis de la nitrona 2	10
3.2.2. Síntesis de la nitrona 5	12
3.3. Estudio de la reacción de adición 1,3-dipolar con olefinas adecuadamente funcionalizadas	12
3.3.1. Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona 2 y el 3-buten-1-ol	13
3.3.2. Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona 2 y olefinas bromadas	14
3.3.3. Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona 5 y el 3-buten-1-ol	15
3.3.4. Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona 5 y el 4-bromo-1-buten-1-ol	16
3.5. Estudio del reordenamiento de isoxazolidinas a oxazinas	17
3.6. Apertura del sistema tricíclico para la obtención de sistemas indolizidínicos y análogos	19
3.6.1. Reacción de apertura del compuesto 7	19
3.6.2. Reacción de apertura del compuesto 8	19
4. Desarrollo experimental	21
4.1. Obtención de materiales de partida	21
4.1.1. Formación de la nitrona 2	21
4.1.2. Formación de la nitrona 5	23
4.2. Estudio de la reactividad	24
5. Resultados	37
6. Conclusiones	39
7. Bibliografía	40

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **Ar:** Argon
- **AcOEt:** acetato de etilo
- $[\alpha]_D^{22}$: rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm y 20 °C
- **d:** doblete
- **DBU:** 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- **DIBAL-H:** hidruro de diisobutil aluminio
- **DCM:** diclorometano
- **dd:** doble doblete
- **ddd:** doble doblete de dobletes
- **DMAP:** 4-dimetilaminopiridina
- **BnBr:** bromuro de bencilo
- **dt:** doble triplete
- δ : desplazamiento químico
- **E.M.A.R.I.E:** Espectrometría de Masas de Alta Resolución de Ionización por Electrospray
- **equiv:** equivalentes
- **et al.:** y colaboradores
- **Et₃N:** trietilamina
- **Et₂O:** éter dietílico, dietiléter
- **EtOH:** etanol
- **g:** gramo
- **GS:** grupo saliente
- **Hz:** hertzio
- **h:** hora
- **IR:** infrarrojo
- **i-PrOH:** isopropanol, alcohol isopropílico
- **J:** constante de acoplamiento
- **M:** molar
- **m:** multiplete
- **Me:** metilo
- **mg:** miligramo
- **MHz:** megahertzio
- **mL:** mililitro
- **mmol:** milimol
- **MsCl:** cloruro de metanosulfonilo (mesilo)
- **nBuLi:** butil litio
- **pf:** punto de fusión
- **Pi:** piridina
- **Ph:** fenilo
- **ppm:** partes por millón
- **q:** cuartete
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- **s:** singlete
- **sa:** singlete ancho
- **SN:** sustitución nucleofílica
- **t:** triplete
- **t.a.:** temperatura ambiente
- **THF:** tetrahidrofurano
- **$\nu_{\text{máx}}$:** frecuencia máxima

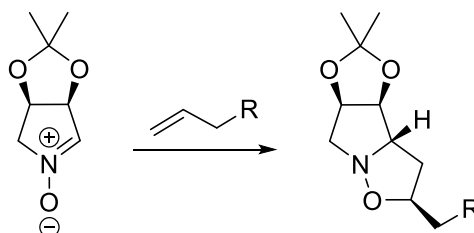
1. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo consiste en la síntesis de sistemas bicíclicos [3.2.1] octano a partir de la nitrona **2**.

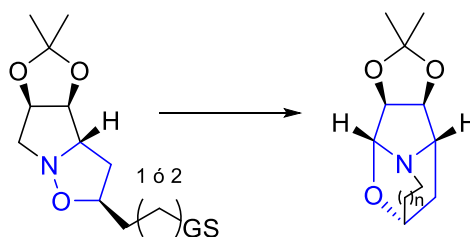


Adicionalmente, se han considerado los siguientes objetivos particulares:

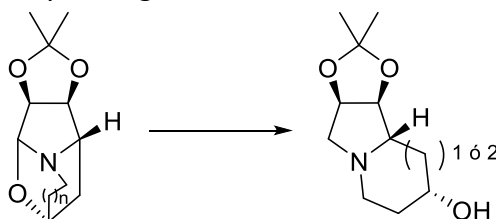
- Estudio de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares con olefinas adecuadamente funcionalizadas.



- Estudio del reordenamiento de isoxazolidinas a oxazinas, objetivo principal del trabajo.



- Apertura del sistema bicíclico sintetizado anteriormente para la obtención de sistemas indolizidínicos y análogos.



2. ANTECEDENTES

Uno de los principales objetivos de la Química Orgánica es la síntesis de compuestos biológicamente activos para su aplicación en el tratamiento de enfermedades. Los productos naturales siguen siendo el modelo ideal en el desarrollo de fármacos por la complejidad estructural, arquitectura tridimensional y propiedades biológicas útiles. Su complejidad y riqueza en centros estereogénicos ha inspirado a generaciones de químicos sintéticos en el diseño de nuevas estrategias diastereo y enantioselectivas, con el objetivo de conseguir compuestos que reproduzcan la diversidad estructural presente en los productos naturales.¹

Dentro de los compuestos naturales destacan los alcaloides que son aquellas sustancias de bajo peso molecular que poseen nitrógeno en su estructura. Los compuestos que se han sintetizado en este trabajo se incluyen dentro de este grupo. A continuación se van a describir algunos de estos alcaloides de especial importancia.

2.1 Sistemas bicíclicos [3.2.1]

Dentro de la enorme diversidad de esqueletos carbonados existentes en la naturaleza, los sistemas bicíclicos y, en particular, el sistema bicíclico [3.2.1] es de especial interés por su versatilidad, reactividad y estar presente en numerosas familias de compuestos biológicamente activos.²

Pero la naturaleza no da lugar únicamente a compuestos con esqueleto carbonado sino también a una enorme variedad de compuestos policíclicos con heteroátomos. Estos compuestos son importantes debido a su actividad biológica lo que hace posible su utilización como productos farmacéuticos.

Entre los sistemas bicíclicos [3.2.1] son de especial importancia aquellos con dos heteroátomos, que podemos clasificar de acuerdo a los heteroátomos presentes en el puente 2,8-[3.2.1]octano, como:

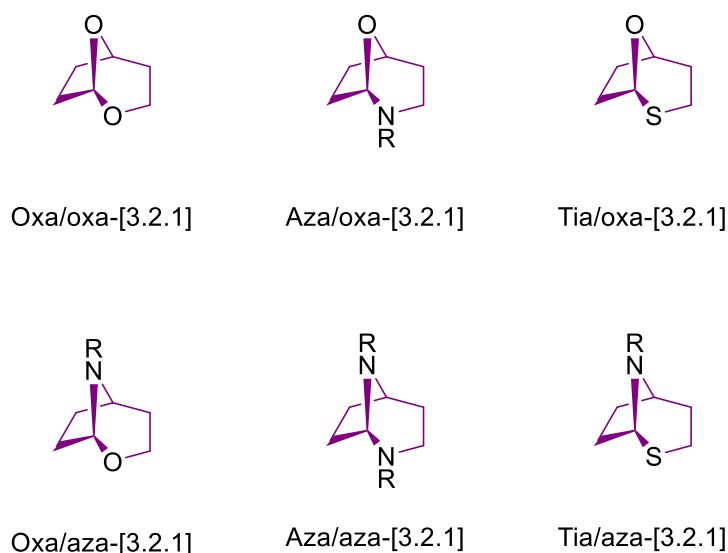


Figura 1. Clasificación de los biciclos [3.2.1] con dos heteroátomos

Entre los sistemas bicíclicos que contienen un heteroátomo son de gran importancia los 8-azabicyclo[3.2.1]octanos y análogos ya que presentan una importante actividad biológica. Ejemplos de estos alcaloides tropanos son la cocaína y la atropina.³

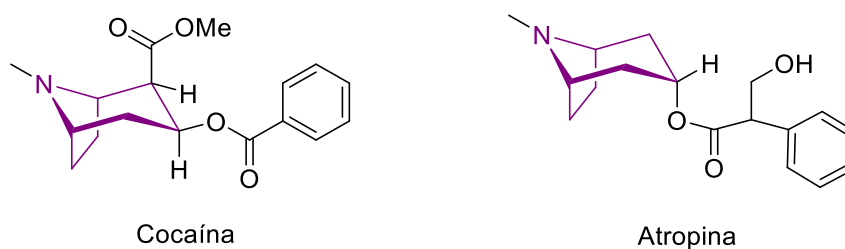


Figura 2. Estructuras de la cocaína y la atropina

En este Trabajo de Fin de Grado nos centraremos en la síntesis de compuestos oxa/aza-[3.2.1], que se pueden considerar análogos de los azabiciclos mostrados en la **Figura 2**, es decir cocaína y atropina.

2. Antecedentes

En la naturaleza se han encontrado ejemplos de biciclos oxa/aza-[3.2.1] como en el género *Kopsia* (*Apocynaceae*). Este género de plantas comprende unas 30 especies de árboles y arbustos distribuidos principalmente en el Suroeste Asiático, India y China.



Figura 3. Flores de la *Kopsia Singaporensis*

Durante siglos, las raíces de varias especies de *Kopsia* se han utilizado en la medicina tradicional por sus propiedades en el tratamiento de la artritis reumatoide y la hidropesía.⁴

Kam *et al.* han realizado el aislamiento y determinación estructural de esqueletos indólicos en la *Kopsia* procedente de Malasia.⁵ Por ejemplo, de las hojas de la *Kopsia griffithii* se ha aislado la Kopsinitarina E, compuesto en el que se puede apreciar el sistema bicíclico oxa/aza-[3.2.1].

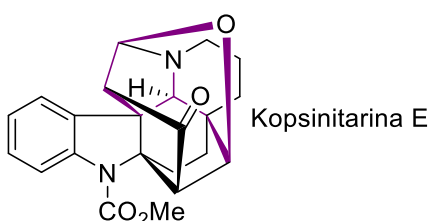


Figura 4. Estructura de la Kopsinitarina E

En este trabajo se va a realizar la síntesis de biciclos oxa/aza-[3.2.1] aplicando una metodología similar a la previamente estudiada por el grupo de investigación de Química Orgánica⁶, así como la apertura de dicho sistema bicíclico con el fin de acceder a compuestos indolizidínicos y análogos quirales funcionalizados con un alto potencial biológico.

2.2 Inhibidores de glicosidasas

Los iminoazúcares⁷, también denominados aza-azúcares o alcaloides polihidroxilados, son miméticos de los carbohidratos, en los que el oxígeno endocíclico del azúcar se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno, lo que conduce a notables propiedades biológicas y plantea muchos retos en la síntesis orgánica. Hasta el momento se han aislado de plantas y microorganismos una gran variedad de alcaloides polihidroxilados, tanto monocíclicos como bicíclicos, existiendo en la naturaleza cinco estructuras principales de iminoazúcares: pirrolidinas, piperidinas, pirrolizidinas, indolizidinas y *nor*-tropanos; como se indica en la **Figura 5**.

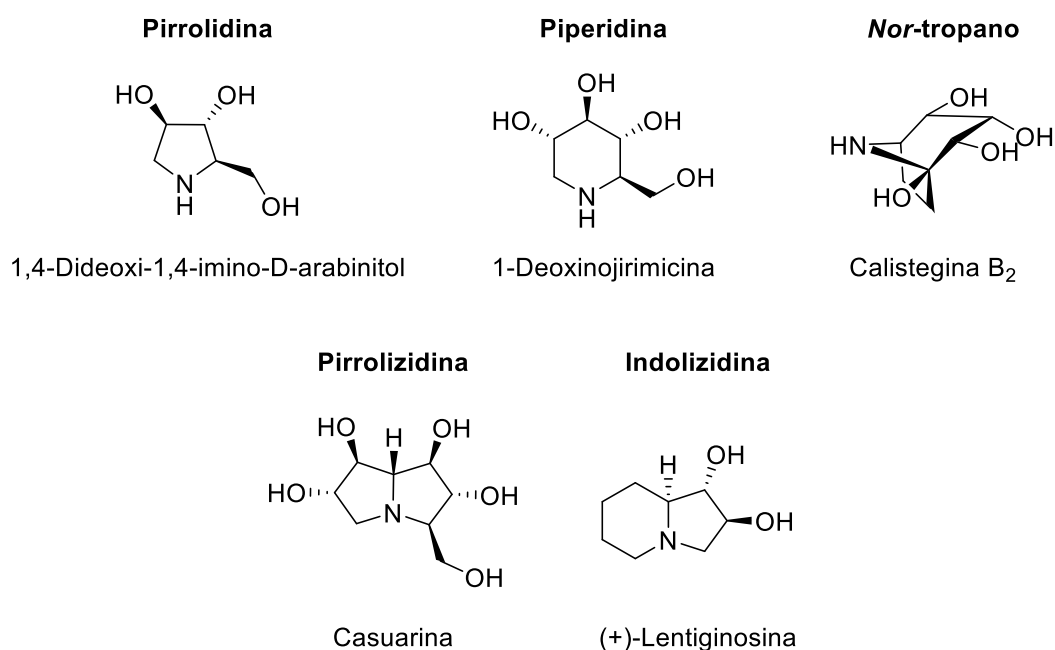


Figura 5. Ejemplos de estructuras de los distintos tipos de iminoazúcares

En nuestra síntesis se van a obtener compuestos indolizidínicos y análogos. Debido a la analogía estructural que presentan con los carbohidratos, los iminoazúcares pueden ocupar su lugar en la hidrólisis de los enlaces glicosídicos, inhibiendo la acción de las glicosidasas y glicotransferasas.

Las glicosidasas⁸ son las enzimas que se encargan de hidrolizar los enlaces glicosídicos de los carbohidratos complejos y glicoconjugados en general. Junto con las

2. Antecedentes

glicotransferasas, las glicosidasas forman la mayor maquinaria catalítica en la síntesis y ruptura de enlaces glicosídicos.

Las glicosidasas se encuentran en la gran mayoría de organismos vivos y juegan un papel fundamental en muchos procesos bioquímicos, tales como la digestión de los alimentos, el catabolismo de los glicoconjugados en los lisosomas celulares o la postraducción de glicoproteínas.

Esta capacidad de los iminoazúcares para actuar como inhibidores enzimáticos les confiere un evidente potencial terapéutico, lo que ha permitido el acceso a una nueva generación de medicamentos con aplicación en un amplio rango de enfermedades, como diabetes, cáncer, infecciones virales y desórdenes en el almacenamiento en los lisosomas.

Además, algunos iminoazúcares pueden actuar como chaperonas de proteínas que han perdido su actividad debido a una mutación genética, es decir, que se unen a sitios específicos de la proteína, forzándola a tomar la forma específica necesaria para su función correcta⁹.

Actualmente existen fármacos comercializados basados en iminoazúcares, como Zavesca®, para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher y de Niemann-Pick, y Glyset®, para el tratamiento de la diabetes mellitus.

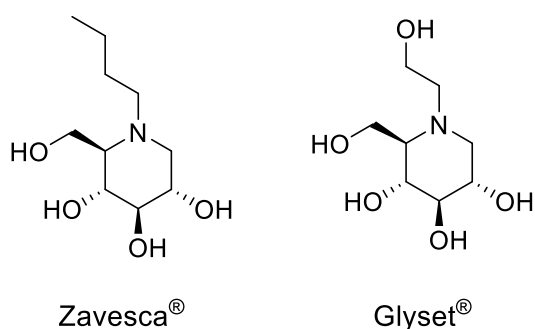
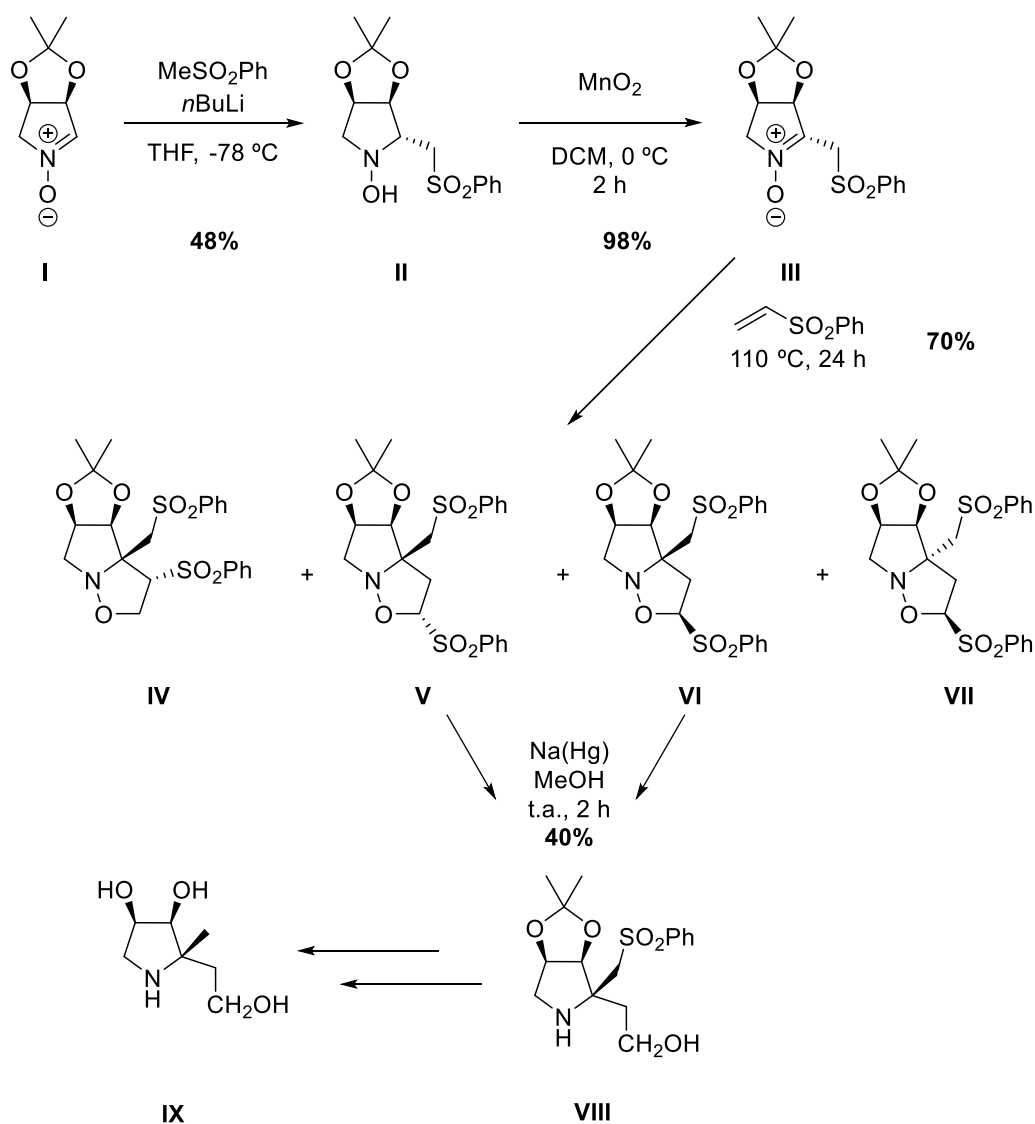


Figura 6. Estructuras de Zavesca® y Glyset®

Para que un compuesto biológicamente activo llegue a tener aplicación como fármaco, es necesario disponer de una fuente que lo produzca, ya sea natural o sintética. En el caso de los iminoazúcares, éstos se encuentran en la naturaleza en cantidades muy pequeñas. Por ello, es necesario desarrollar estrategias sintéticas eficientes, económicas y respetuosas con el medio ambiente, que permitan acceder a este tipo de compuestos.

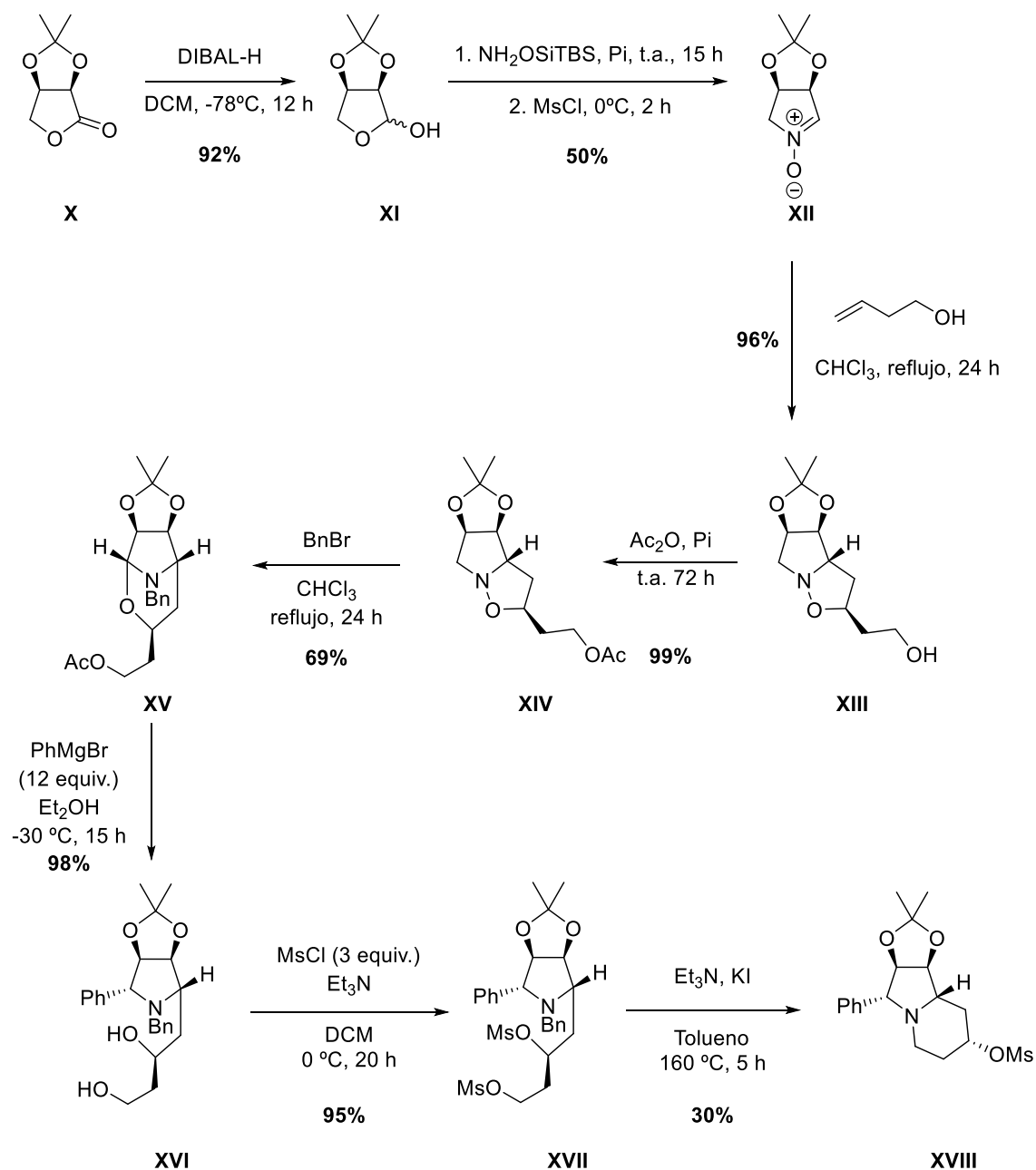
Previamente, en el grupo de investigación de Química Orgánica se han realizado dos estudios relacionados con la síntesis de pirrolidinas e indolizidinas. En primer lugar, se han realizado estudios de reactividad con nitronas y sulfonas, para la obtención de pirrolidinas polihidroxiladas inhibidoras de glicosidasas⁶, como se muestra en el **Esquema 1**:



Esquema 1. Transformación de la nitrona I en la pirrolidina IX inhibidora de glicosidasas.

2. Antecedentes

En segundo lugar, se ha llevado a cabo la síntesis de análogos de la (+)-lentiginosina, un sistema indolizidínico con un sustituyente adicional en C-2¹⁰, como se muestra en el **Esquema 2**.



Esquema 2. Síntesis de un análogo de la (+)-lentiginosina llevado a cabo en el grupo de investigación de Química Orgánica.

3. METODOLOGÍA

3. 1 Técnicas generales de síntesis y caracterización

- *Rotaciones específicas*: las mediciones se llevaron a cabo en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241, en cubetas de 1 dm de paso óptico y en disolución de cloroformo. La concentración a la que se realizó la medida se especifica en cada caso.
- *Espectroscopia infrarroja*: las medidas se realizaron en un espectrofotómetro Shimadzu IRAffinity-1 de transformada de Fourier en película capilar sobre cristales de KCl.
- *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear*: se realizaron en un espectrómetro VARIAN 200 MHz (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C). Los espectros se realizaron en CDCl_3 como disolvente y se referencia con respecto al disolvente residual CHCl_3 (señales a 7.26 ppm para ^1H y 77.0 ppm para ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento J en Hz. La multiplicidad de los carbonos se determinó utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer).
- *Cromatografía en capa fina (CCF, TLC)*: se realizaron en placas de 0.2 mm de espesor de gel de sílice Merck (60 F254). Para su revelado se utilizaron disoluciones de ninhidrina seguido de calentamiento a 120 °C o de KMnO_4 . Además, las sustancias fluorescentes se visualizaron por iluminación con luz ultravioleta de $\lambda=254$ nm antes de su revelado.
- *Cromatografía en columna (CC)*: se realizó en columna de vidrio llena de una papilla de gel de sílice SDS 60 Å (70-200 μm) y el eluyente inicial, agitando suavemente para eliminar el aire. La proporción habitual son 20 g de gel de sílice por gramo de crudo a purificar. La polaridad del eluyente es creciente y se sigue la composición de las fracciones eluídas por TLC.

3. Metodología

Como se ha indicado en los objetivos nuestro fin es la síntesis de sistemas bicíclicos [3.2.1]octano. Para ello, se han utilizado nitronas como materiales de partida.

Las nitronas son herramientas sintéticas de gran utilidad en Química Orgánica, especialmente en la síntesis de alcaloides¹¹. Han sido empleadas con éxito en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares, como es nuestro caso. Además, se trata de compuestos muy estables, que no es necesario generar *in situ* si no que pueden ser almacenados. Todo ello hace que las nitronas sean materiales de partida ideales para la construcción de manera estereoselectiva de heterociclos nitrogenados.

Se han seleccionado como materiales de partida las siguientes nitronas **2** y **5**:

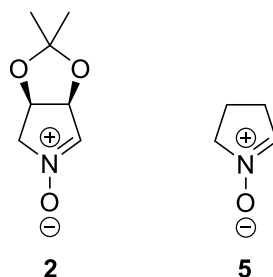
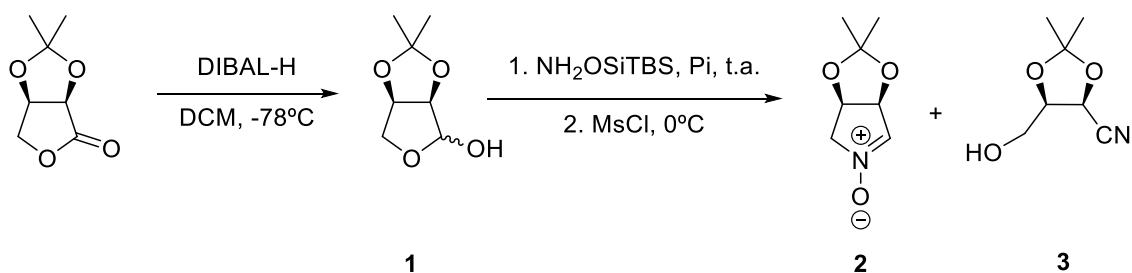


Figura 1. Nitronas de partida 2 y 5

3.2 Síntesis de las nitronas de partida 2 y 5

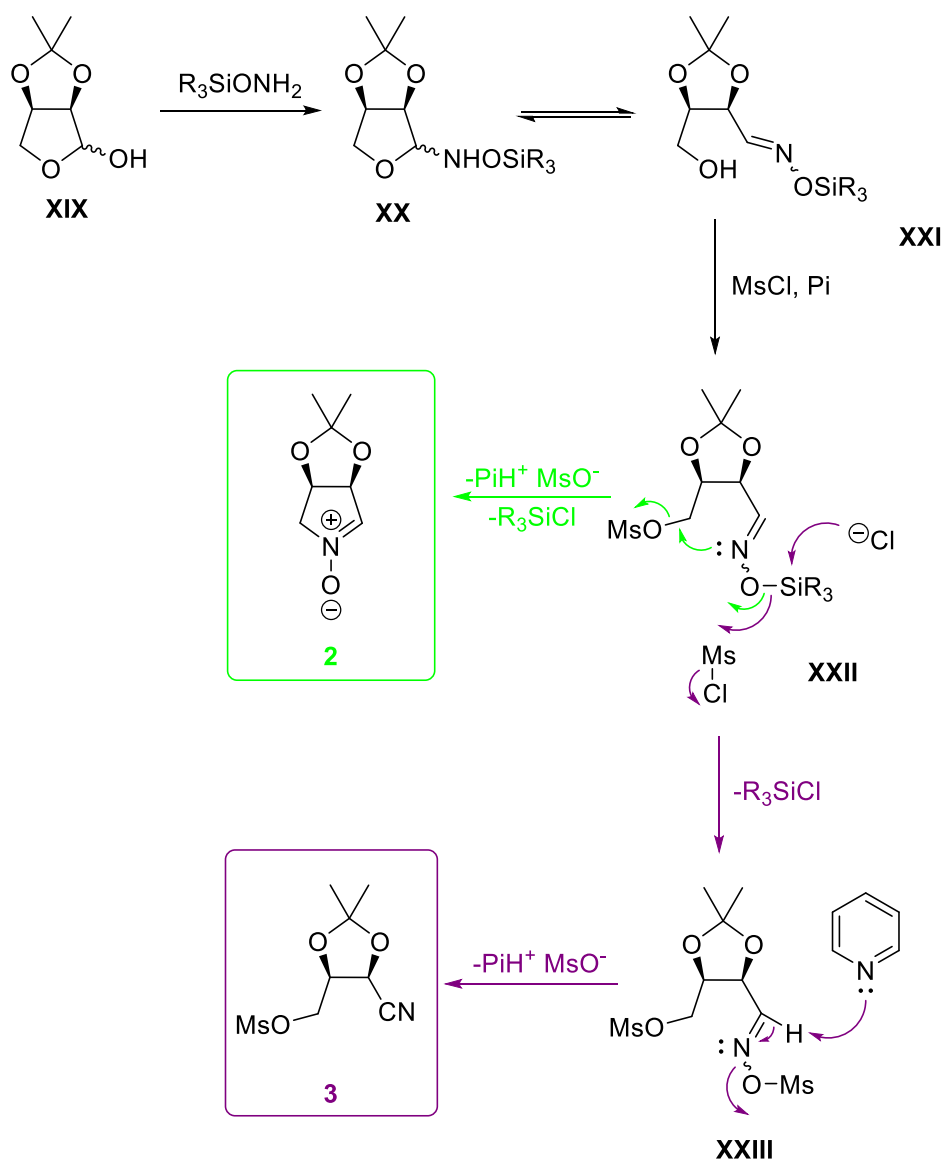
3.2.1 Síntesis de la nitrona 2

La nitrona **2** se sintetizó mediante una estrategia empleada anteriormente por el grupo de investigación de Química Orgánica⁶. En primer lugar, la (-)-2,3-*O*-isopropiliden-D-eritronolactona, compuesto comercial y barato, se reduce con DIBAL-H a -78 °C, obteniéndose el lactol **1**. El tratamiento del lactol **1** con *tert*-butildimetilsililhidroxilamina en piridina y la posterior adición de MsCl conduce a la formación de la nitrona **2**, con un 35% de rendimiento. Adicionalmente, se puede aislar el nitrilo **3** como producto secundario de la reacción en un 24%.



Esquema 1. Síntesis de nitrona 2

En el siguiente esquema¹² se indica el mecanismo de formación de la nitrona **2** y el nitrilo **3**:



Esquema 2. Mecanismo de formación de la nitrona 2 y nitrilo 3.

3. Metodología

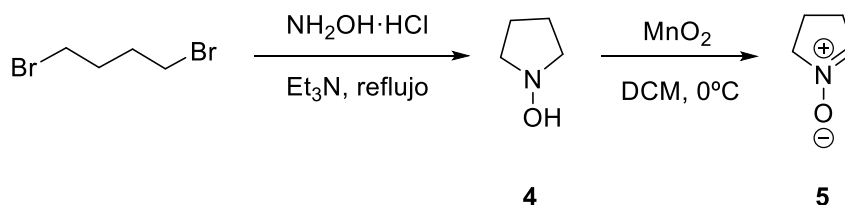
Inicialmente, se forma una *N*-glicosil hidroxilamina (**XX**) que sufre una *O*-mesilación a través de su tautómero acíclico (**XXI**) para formar la oxima *O*-sililada (**XXII**). Como se muestra en el camino verde, el cloruro promueve *in situ* la desililación de C y el anión oximato generado desplaza al mesilo mediante una reacción S_N2 para dar la nitrona **2**. Por otra parte, como muestra el camino morado, el exceso de MsCl conduce a la obtención del nitrilo **3** como producto secundario a través del intermedio **XXIII**.

Pese a que el rendimiento de esta reacción es moderado, este método presenta la ventaja de que se realiza en un solo paso y solo se obtiene un enantiómero y regioisómero.

3.2.2 Síntesis de la nitrona 5

La nitrona **5** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía¹³, tal como se muestra en el **Esquema 3**.

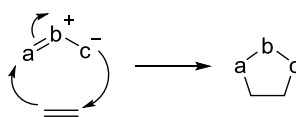
La ciclación de 1,4-dibromobutano conduce a la *N*-hidroxipirrolidina **4**, cuya oxidación utilizando MnO₂ produce la nitrona **5**.



Esquema 3. Formación de la nitrona 5

3.3 Estudio de la reacción de adición 1,3-dipolar con olefinas adecuadamente funcionalizadas

Las cicloadiciones 1,3-dipolares o cicloadiciones [3+2] son un tipo de cicloadiciones en las cuales dos enlaces sigma son formados de una manera concertada, aunque no simultánea¹⁴. En este tipo de reacciones, un 1,3-dipolo reacciona con un alqueno para dar un anillo de cinco miembros, como se observa en la **Figura 2**:

**Figura 2.** Cicloadición 1,3-dipolar

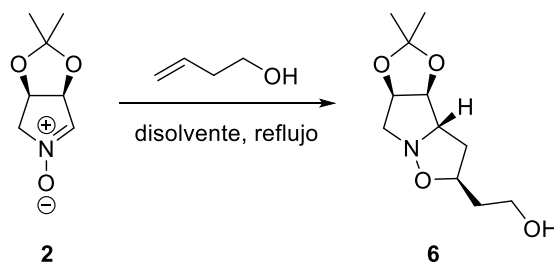
Una de las familias de compuestos 1,3-dipolares más utilizadas y estudiadas son las nitronas, que pueden reaccionar con alquenos dipolarófilos para formar isoxazolidinas.

Se han elegido tres olefinas para llevar a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con la nitrona **2**: 3-buten-1-ol, 5-bromo-1-penteno y 4-bromo-1-buteno.

En cuanto a la nitrona **5**, se ha estudiado la reacción de adición 1,3-dipolar con el 3-buten-1-ol y el 4-bromo-1-buteno.

3.3.1 Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **2** y el 3-buten-1-ol

Cuando se lleva a cabo la reacción del 3-buten-1-ol con la nitrona **2**, se obtiene la isoxazolidina **6**, como se puede observar en el **Esquema 4**. La reacción se realizó en diferentes condiciones de polaridad y temperatura (**Tabla 1**) hasta lograr la síntesis de la isoxazolidina **6** con un buen rendimiento.

**Esquema 4.** Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **2** y el 3-buten-1-ol

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	Tolueno	24	115	49
2	CHCl ₃	24	62	63
3	EtOH	24	80	80

Tabla 1. Optimización de condiciones para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **2** y el 3-buten-1-ol

3. Metodología

En primer lugar, se utilizaron condiciones similares a las descritas por el grupo de investigación de Química Orgánica para la cicloadición de nitronas con sulfonas⁶, llevándose a cabo la reacción en tolueno. En este caso, se obtuvo un rendimiento moderado debido a la baja solubilidad de los reactivos en este disolvente.

Por esta razón, se utilizó un disolvente más polar como es el cloroformo, que mejoró el rendimiento. Por último, se probó etanol¹⁵ como disolvente, obteniéndose la isoxazolidina **6** con un buen rendimiento y sin necesidad de purificación. Por tanto, al aumentar la polaridad del disolvente se ha aumentado el rendimiento de la reacción.

En estudios espectroscópicos realizados previamente¹⁰ se explicó tanto la regioselectividad como la estereoselectividad de la isoxazolidina **6**. Se ha comprobado teórica y experimentalmente que se obtiene un único regioisómero de los dos posibles en función del átomo de carbono de la olefina que reaccione con el oxígeno de la nitrona. Además, se obtiene un único estereoisómero (**Figura 3**) puesto que el grupo protector acetónido es muy voluminoso.

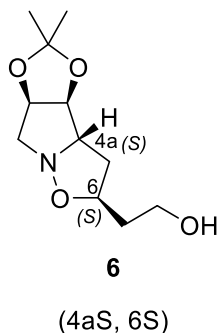
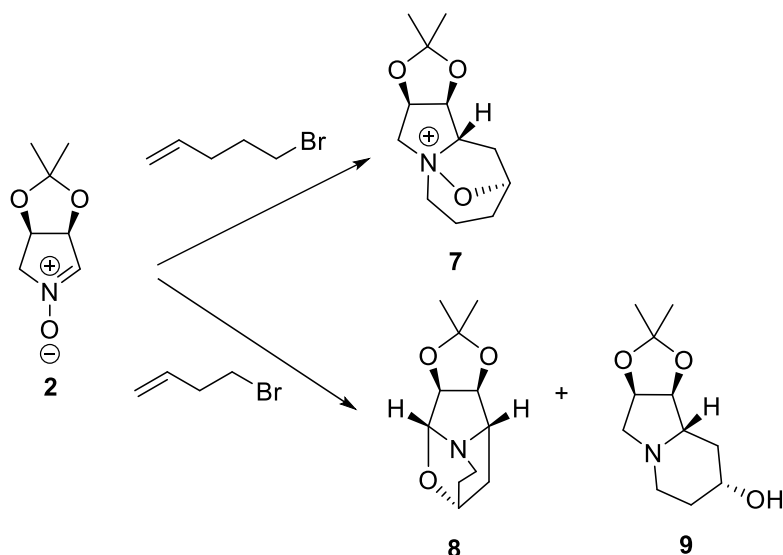


Figura 3. Estereoselectividad de la isoxazolidina **6**

3.3.2 Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **2** y olefinas bromadas

Se ha llevado a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **2** y dos derivados de bromo, 5-bromo-1-penteno y 4-bromo-1-buteno.



Esquema 5. Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona 2 y olefinas bromadas

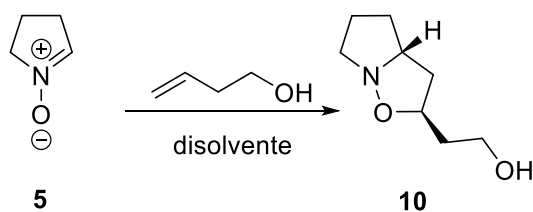
Las dos reacciones se llevaron a cabo en las mismas condiciones, utilizando cloroformo como disolvente. Sin embargo, se han obtenido productos diferentes.

La reacción de cicloadición de la nitrona **2** y el 5-bromo-1-penteno dio como único producto el compuesto ciclado **7** con un rendimiento del 81%.

La reacción de cicloadición de la nitrona **2** y el 4-bromo-1-buteno dio dos productos, **8** y **9**, ambos con bajo rendimiento (5% y 9% respectivamente). Se ha repetido esta reacción en las mismas condiciones y, sin embargo, no se ha aislado ningún compuesto al realizar la cromatografía. Debido al bajo rendimiento, se decidió realizar la reacción en tolueno con resultado negativo.

3.3.3 Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona 5 y el 3-buten-1-ol

La reacción 1,3-dipolar de la nitrona **5** con el 3-buten-1-ol se ha llevado a cabo en distintas condiciones¹⁵ como se muestra en la **Tabla 2**.



Esquema 6. Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona 5 y el 3-buten-1-ol

3. Metodología

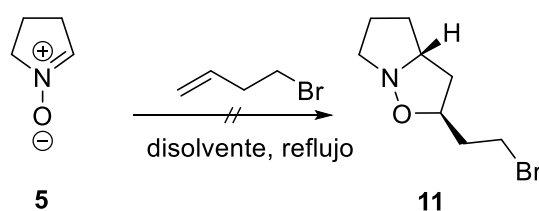
Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	MeOH	48	65	-
2	EtOH	24	80	-
3	----	10	90	13

Tabla 2. Distintas condiciones para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **5** y el 3-buten-1-ol

Solamente se ha obtenido la isoxazolidina **10** cuando se ha utilizado el propio reactivo 3-buten-1-ol como disolvente, como se puede observar en la entrada 3, pero con un rendimiento muy bajo.

3.3.4 Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **5** y el 4-bromo-1-buteno

En este caso, también se ha realizado la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en diferentes condiciones (**Tabla 3**).



Esquema 7. Cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **5** y el 4-bromo-1-buteno

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	Tolueno	24	130	-
2	CDCl ₃	24	80	-

Tabla 3. Distintas condiciones para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **5** y el 4-bromo-1-buteno

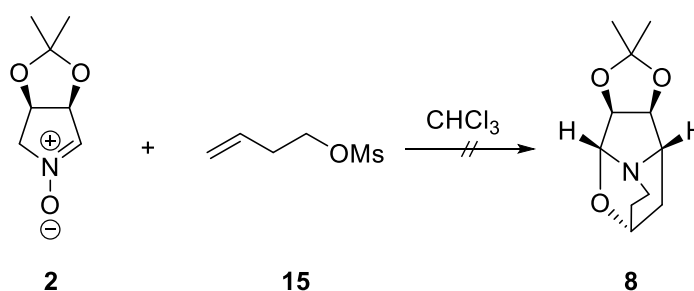
Desafortunadamente, no se ha obtenido la isoxazolidina **11**.

Cuando se emplea la nitrona **5**, el hecho de que la adición 1,3-dipolar solo se haya producido en una de las situaciones y con un rendimiento muy bajo puede estar relacionado con problemas de solubilidad, ya que esta nitrona es muy polar.

3.5 Estudio del reordenamiento de isoxazolidinas a oxazinas

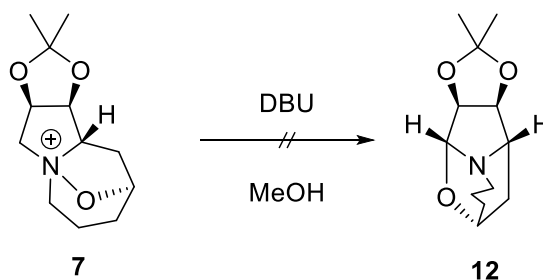
Con el fin de acceder a los sistemas bicíclicos oxa/aza-[3.2.1], cuya síntesis es el objetivo general de este trabajo, hemos estudiado las condiciones en las que los compuestos obtenidos anteriormente se reordenan para formar las oxazinas que contienen el biciclo de interés.

En primer lugar, se hace reaccionar la nitrona **2** con el compuesto mesilado **15** en CHCl_3 con el fin de obtener el producto reordenado **8**. Sin embargo, no se obtuvo el compuesto deseado.



Esquema 8. Mesilación de la nitrona 2

Posteriormente, se ha intentado reordenar el compuesto ciclado **7** mediante tratamiento con una base. En primer lugar, se lleva a cabo con DBU en MeOH, recuperando el compuesto de partida **7**.

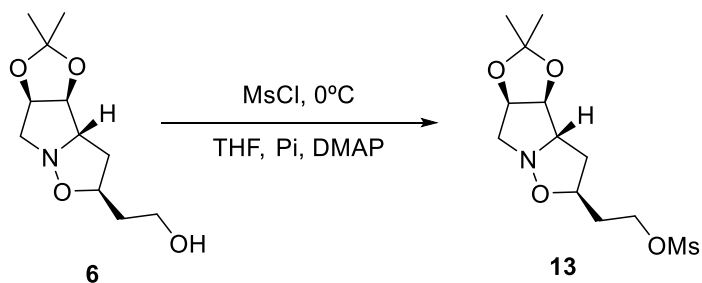


Esquema 9. Reordenamiento del compuesto ciclado 7

Se decidió emplear una base como piridina que facilitaría el reordenamiento *in situ*. Se intentó mesilar la isoxazolina **6** en diferentes condiciones, utilizando piridina como disolvente, no obteniéndose los resultados esperados.

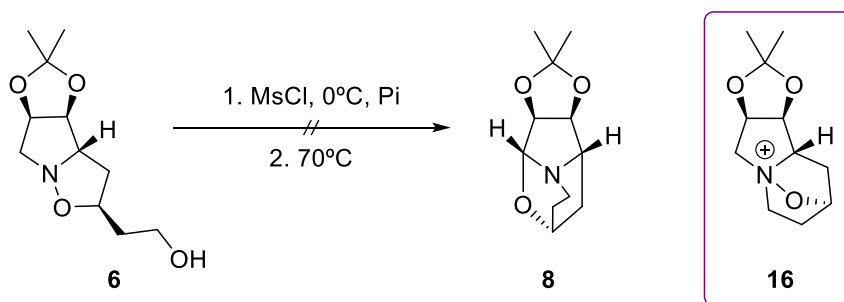
3. Metodología

Por una parte, se intentó llevar a cabo la mesilación y el posterior reordenamiento mediante tratamiento con DMAP en piridina y THF, como se muestra en el **Esquema 10**, obteniéndose el mesilato **13** y no el compuesto reordenado **8**.



Esquema 10. Reordenamiento de la isoxazolidina **6**

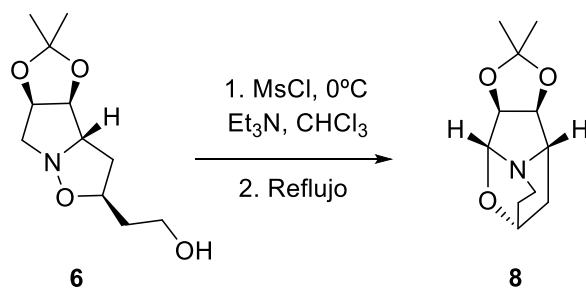
Por otra parte, se intentó llevar a cabo el reordenamiento de **6** mesilando en piridina y calentando posteriormente a 70 °C, como se muestra en el siguiente Esquema:



Esquema 11. Reordenamiento de la isoxazolidina **6**

Se ha comprobado que la utilización de piridina no lleva a la obtención del producto reordenado **8**, ya que no se observa ni siquiera la aparición del compuesto cíclico **16**.

Por último, se probó la mesilación del compuesto **6** utilizando Et₃N como base y CHCl₃ como disolvente, para producir el reordenamiento calentando posteriormente a reflujo. Se obtuvo el compuesto **8** con un 67% de rendimiento.



Esquema 12. Reordenamiento de la isoxazolidina **6**

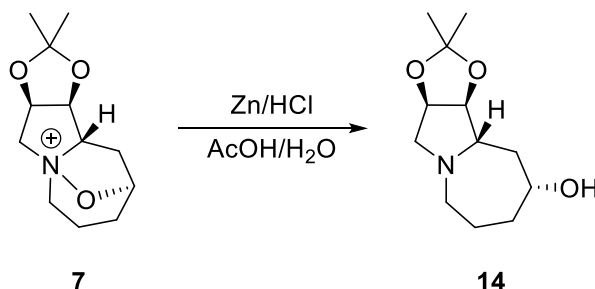
Con estas condiciones se ha conseguido obtener la oxazina **8** que contiene el sistema bicíclico [3.2.1]octano. Por tanto, se ha logrado el objetivo principal de este trabajo.

3.6 Apertura del sistema tricíclico para la obtención de sistemas indolizidínicos y análogos

Una vez sintetizados los compuestos **7** y **8** se va a proceder al estudio de la reacción de apertura del sistema tricíclico para la obtención de compuestos indolizidínicos y análogos inhibidores de glicosidasas.

3.6.1 Reacción de apertura del compuesto **7**

La apertura del compuesto ciclado **7** se ha llevado a cabo rompiendo el enlace *N-O* mediante el tratamiento con Zn activado¹⁷, obteniéndose el producto **14** con un rendimiento moderado del 45 %.



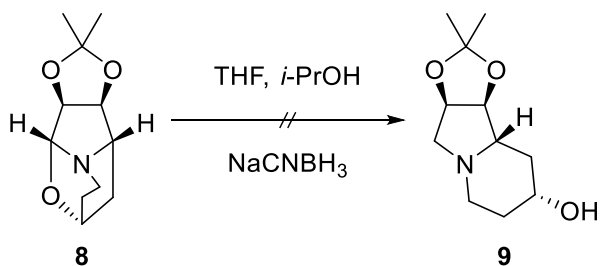
Esquema 13. Ruptura del enlace N-O en el compuesto 7

3.6.2 Reacción de apertura del compuesto **8**

Se han llevado a cabo dos reacciones descritas en la bibliografía con el objetivo de llevar a cabo la apertura del sistema tricíclico.

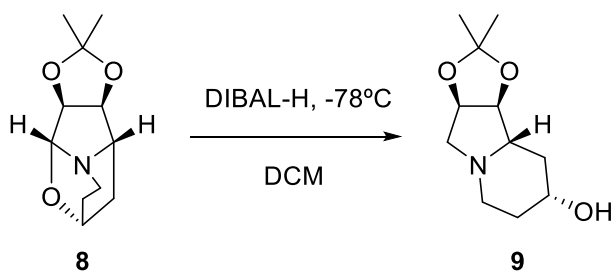
En primer lugar, se ha tratado el compuesto **8** con NaCNBH₃ en THF/*i*-PrOH, recuperándose el compuesto de partida.

3. Metodología



Esquema 14. Apertura del compuesto **8** mediante tratamiento con NaCNBH₃

En segundo lugar, se ha llevado a cabo la reacción del compuesto **8** con DIBAL-H, como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 15. Apertura del compuesto **8** mediante tratamiento con DIBAL-H

En esta segunda reacción sí se ha obtenido el sistema indolizidínico **9** deseado aunque con bajo rendimiento.

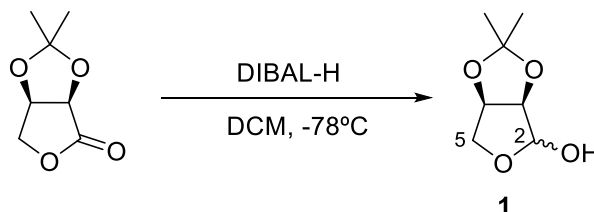
En este trabajo se ha abierto una nueva vía de compuestos con posible actividad como inhibidores de glicosidasas a partir de nitronas y olefinas adecuadamente sustituidas.

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 Obtención de materiales de partida

4.1.1 Formación de la nitrona 2

- Reducción de la (-)-2,3-O-Isopropiliden-D-eritronolactona.



Se pesan 2.57 g (16.2 mmol) de (-)-2,3-O-Isopropiliden-D-eritronolactona y se añaden 162 mL de DCM seco. Se deja la disolución agitando a -78 °C bajo atmósfera de Ar. Una vez alcanzada la temperatura, se añaden 14.5 mL (25.4 mmol) de una disolución de DIBAL-H al 25% en tolueno y se mantiene la agitación durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se para la reacción añadiendo 5 mL de tartrato sódico y potásico saturado y se deja agitando hasta alcanzar t.a.. A continuación, se extrae con DCM, se añade Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene el producto **1** (2.03 g, 79%), como un líquido ligeramente amarillo.

2,3-O-isopropeniliden-D-eritronolactol, **1**

$[\alpha]_D^{20} = -10.5$ (c= 0.1, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3500 (ancha), 2944, 1375, 1211, 1099, 1069, 988.

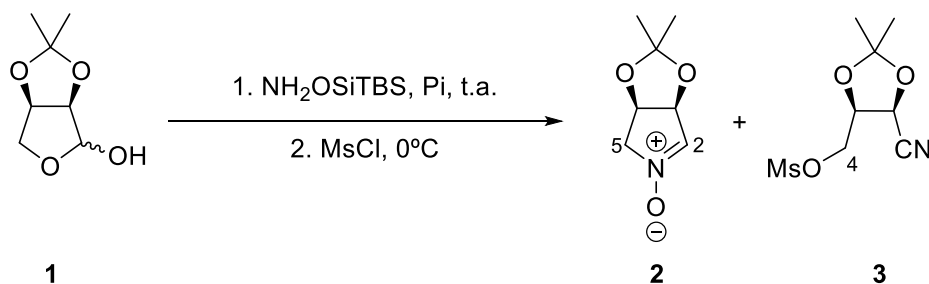
¹H RMN δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 5.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 4.85 (1H, dd, $J = 5.81, 3.1$ Hz m, H-3), 4.59 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-4), 4.06 (1H, dd, $J = 3.2$ y 10.6 Hz, H_A-5), 4.04 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H_B-5), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.33 (3H, s, Me-acetónido).

¹³C RMN δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 112.4 (C-acetónido), 101.6 (CH-2), 85.3 (CH-3), 80.0 (CH-4), 71.7 (CH₂-5), 26.2 (Me-acetónido), 24.7 (Me-acetónido).

EMARIE: Calculado para C₇H₁₂NO₄Na, 183.0627. Experimental M+Na, 183.0773.

4. Desarrollo experimental

- Síntesis de N-óxido de (3*S*,4*R*)-3,4-Isopropilidendioxi-1-pirrolina **2**.



Sobre una disolución de 2.03 g (12.9 mmol) de (-)-2,3-O-Isopropiliden-D-eritronolactol en 8 mL de piridina seca con 12 g de tamiz molecular de 3 Å, bajo atmósfera de Ar, se añade vía cánula una disolución de 1.13 g (7.6 mmol) de (*t*-Butildimetilsilil)-hidroxilamina en 8 mL de piridina seca. Se deja agitando la reacción durante 22 h, tras las cuales se baja la temperatura a 0°C y se añaden gota a gota 0.6 mL (7.6 mmol) de MsCl, tardando un total de 70 minutos en añadir todo el reactivo. Se mantiene agitando durante 2 h más a 0°C y después se deja alcanzar t.a.. Después se diluye con 8 mL de DCM, se filtra sobre Celita® y se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando DCM:AcOEt:MeOH (15:7:1) como eluyente, aislando la nitrona **2** (710 mg, 35%) como un sólido amarillo pálido en forma de escamas.

(3*S*,4*R*)-3,4-Isopropilidendioxipirrolidina-1-óxido, **2.**

$[\alpha]_D^{20} = -26.9$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3084, 2993, 2980, 1579.

$^1\text{H RMN}$ δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 6.88 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, H-2), 5.30 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, H-3), 4.92 (1H, ddd, $J = 1.5, 5.1$ y 6.2 Hz, H-4), 4.22-3.98 (2H, m, H-5), 1.47 (3H, s, Me-acetónido), 1.38 (3H, s, Me-acetónido).

$^{13}\text{C RMN}$ δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 132.8 (CH-2), 112.3 (C-acetónido), 80.0 (CH-3), 73.8 (CH-4), 68.1 (CH_2 -5), 27.4 (Me-acetónido), 25.9 (Me-acetónido).

EMARIE: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 158.1785. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 158.0822.

2,3-O-Isopropiliden-4-O-metilsulfonil-D-eritrononitrilo, 3.

$[\alpha]_D^{20} = -50.4$ ($c=1.1$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3024.38, 2941.44, 1355.96, 1178.51, 970.19, 862.18.

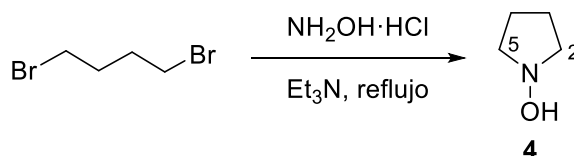
^1H RMN δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 5.00 (1H, d, $J=5$ Hz, H-2), 4.50-4.38 (3H, m, H-3 y CH_2 -4), 3.10 (3H, s, SO_2Me), 1.57 (3H, s, Me-acetónido), 1.40 (3H, s, Me-acetónido).

^{13}C RMN δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 113.8 (C-acetónido), 100.0 (C-1), 74.6 (CH-2), 67.3 (CH_2 -4), 66.4 (CH-3), 37.8 ($\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{Me}$), 27.1 (Me-acetónido), 25.9 (Me-acetónido).

EMARIE: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{NaS}$, 258.0406. Experimental $\text{M}+\text{Na}$, 258.0407.

4.1.2 Formación de la nitrona 5

- *Síntesis de la hidroxilamina 4.*



Sobre una disolución de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6.78 g, 98.3 mmol) en 51 mL de Et_3N se añade una disolución de 1,4-dibromobutano (10 g, 46.3 mmol) en 26 mL de Et_3N . La mezcla se calienta a reflujo de Et_3N durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar t.a. y se diluye con Et_2O . Después, se filtra a través de Celita® y se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando $\text{DCM}:\text{MeOH}$ (10:1) como eluyente, obteniéndose el producto **4** (3.34 g, 83%) como un aceite ligeramente amarillo.

N-Hidroxipirrolidina, 4.

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3330, 2966, 2860, 1597, 1446, 1381.

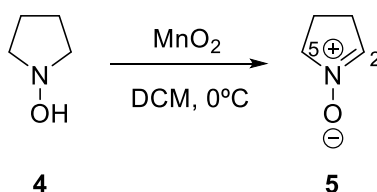
^1H RMN δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 2.58 (4H, sa, CH_2 -2 y CH_2 -5), 1.41 (4H, sa, CH_2 -3 y CH_2 -4).

^{13}C RMN δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 58.6 (CH_2 -2 y CH_2 -5), 21.8 (CH_2 -3 y CH_2 -4).

EMARIE: Calculado para $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 88.0756. Experimental ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 88.0717.

4. Desarrollo experimental

- Síntesis de *N*-óxido de 1-pirrolina **5**.



Sobre una disolución de hidroxilamina **4** (3.34 g, 38.4 mmol) en 80 mL de DCM se añaden 5.56 g (57.6 mmol) de MnO₂ bajo atmósfera de Ar a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a t.a.. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre Celita® y Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose la nitrona **5** (3.02 g, 93%) como un aceite ligeramente amarillo.

N-Óxido de 1-pirrolina, **5**.

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3240, 3081, 2958, 2210, 1659, 1585, 1450.

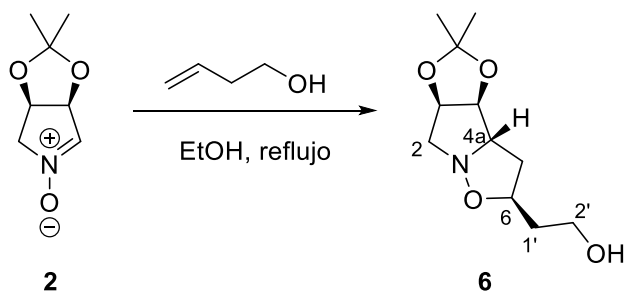
¹H RMN δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.87 (1H, s, H-2), 3.35 (2H, t, J = 8.4 Hz, CH₂-3), 2.18 (2H, s, CH₂-5), 1.72-1.68 (2H, m, CH₂-4).

¹³C RMN δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 134.8 (CH-2), 61.9 (CH-3), 28.5 (CH₂-5), 18.8 (CH₂-4).

EMARIE: Calculado para C₄H₈NO (M+H)⁺, 86.0601. Experimental (M+H)⁺, 86.0613.

4.2 Estudio de la reactividad

- Reacción de **2** con el 3-buten-1-ol en EtOH



Sobre una disolución de nitrona **2** (89 mg, 0.6 mmol) en 3 mL de EtOH se añaden 146 μ L de 3-buten-1-ol. La mezcla se calienta a reflujo de EtOH bajo atmósfera de Ar durante 24 h, tras las cuales se evapora el disolvente a presión reducida, obteniendo el

producto **6** (104 mg, 80%) como un aceite marrón, que se utiliza en el siguiente paso sin más purificación.

Isoxazolidina 6

$[\alpha]_D^{20}$: +24.0 ($c = 2.3$, CHCl_3)

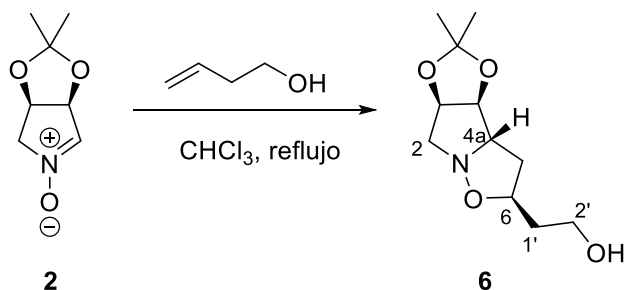
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3396, 3055, 2937, 1718, 1375, 1209, 1128, 1068.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.88 (1H, ddd, $J = 6.5, 5.2, 4.0$ Hz, CH-3), 4.55 (1H, dd, $J = 6.5, 2.2$ Hz, CH-4), 4.3–4.22 (1H, q, $J = 6.3$, CH-6), 3.72 (3H, m, CH-4a, $\text{CH}_2\text{-2}'$), 3.31 (2H, dd, $J = 4.5, 1.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-5}$), 2.23–2.11 (2H, ddd, $J = 7.9, 6.1, 1.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-2}$), 1.78 (2H, q, $J = 5.8$, $\text{CH}_2\text{-1}'$), 1.44 (3H, s, Me-acetónido), 1.25 (3H, s, Me-acetónido).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 112.92 (C-acetónido), 84.92 (CH-4), 80.3 (CH-3), 75.87 (CH-6), 71.23 (CH-4a), 60.50 ($\text{CH}_2\text{-2}$), 59.99 ($\text{CH}_2\text{-2}'$), 38.53 ($\text{CH}_2\text{-5}$), 37.44 ($\text{CH}_2\text{-1}'$), 27.08 (Me-acetónido), 25.20 (Me-acetónido)

EMARIE: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 230,1390. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 230,1314

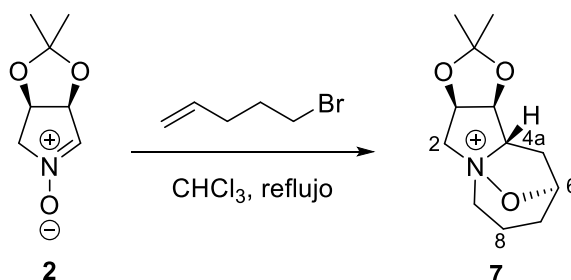
- *Reacción de 2 con el 3-buten-1-ol en CHCl_3*



Sobre una disolución de nitrona **2** (125 mg, 0.8 mmol) en 5 mL de CHCl_3 se añaden 120 μL (1.4 mmol) de 3-buten-1-ol. La mezcla se calienta a reflujo de CHCl_3 bajo atmósfera de Ar durante 24 h, tras las cuales se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (1:1) como eluyente, aislando el compuesto hidroxilado **6** (115 mg, 63%) como un aceite marrón.

4. Desarrollo experimental

- *Reacción de 2 con el 5-bromo-1-penteno*



Sobre una disolución de nitrona **2** (150 mg, 0.9 mmol) en 2 mL de CHCl_3 se añaden 2 mL (1.7 mmol) de 5-bromo-1-penteno. La mezcla se calienta a reflujo de CHCl_3 bajo atmósfera de Ar durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando CHCl_3 :MeOH (1:1) como eluyente, obteniéndose el producto ciclado **7** (173 mg, 81%) como un aceite marrón.

Compuesto 7

$[\alpha]_D^{20} = -30$ ($c = 0.2$, CHCl_3).

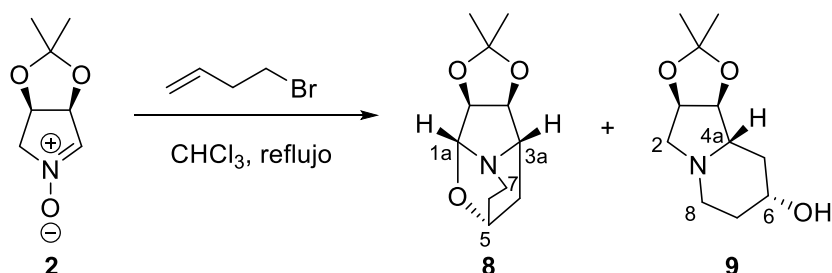
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3385, 2981, 2939, 1382, 1155, 1114, 869.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.45–5.28 (1H, m), 5.15 (4H, dd, $J = 12.6, 6.4$ Hz), 4.73 (4H, ddd, $J = 18.3, 9.2, 3.6$ Hz), 4.42 (2H, dd, $J = 13.3, 6.2$ Hz), 4.19–4.05 (2H, m), 3.99 (2H, dd, $J = 12.9, 3.8$ Hz), 3.03 (3H, dd, $J = 13.1, 7.7$ Hz), 1.76 (2H, dd, $J = 13.9, 5.4$ Hz), 1.65 (3H, s, Me acetónido), 1.32 (3H, s, Me-acetónido).

$^{13}\text{C RMN}$ δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 115,06 (C-acetónido), 85,7 (CH-4), 83,7 (CH-6), 78,8 (CH-3), 77,7 (CH-4a), 66,9 (CH_2 -2), 62,3 (CH_2 -9), 36,8 (CH_2 -5), 26,6 (Me-acetónido), 25,5 (CH_2 -7), 24,7 (Me-acetónido), 16,5 (CH_2 -8)

EMARIE: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 226,1436. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 226,1438

• *Reacción de 2 con el 4-bromo-1-buteno*



Sobre una disolución de nitrona **2** (160 mg, 1.0 mmol) en 5 mL de CHCl_3 se añaden 182 μL (1.8 mmol) de 4-bromo-1-buteno. La mezcla se calienta a reflujo de CHCl_3 bajo atmósfera de Ar durante 24 h. Se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando CHCl_3 :MeOH (1:1) como eluyente, aislándose el producto reordenado **8** (12 mg, 5%) y el producto indolizidínico **9** (20 mg, 9%), ambos como aceites marrones.

Compuesto 8

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, CH-2), 4.62–4.57 (2H, m, CH-1a, CH-3), 4.21 (1H, dd, $J = 5.9, 1.7$ Hz, CH-5), 3.35 (1H, m, CH-3a), 3.07–2.89 (1H, m, CH-7A), 2.89–2.69 (1H, m, CH-7B), 1.94 (2H, ddd, $J = 13.7, 11.9, 3.4$ Hz, CH-4), 1.68 (2H, ddd, $J = 15.8, 9.1, 4.5$ Hz, CH-6), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.34 (3H, s, Me-acetónido).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 112.0 (C-acetónido), 89.8 (CH-1a), 82.0 (CH-2), 81.7 (CH-3), 70.2 (CH-5), 59.1 (CH-3a), 38.64 (CH_2 -6), 38.06 (CH_2 -7), 26.8 (CH_2 -4), 26.3 (Me-acetónido), 25.5 (Me-acetónido)

EMARIE: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 212,1281. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 212,1276

Indolizidina 9

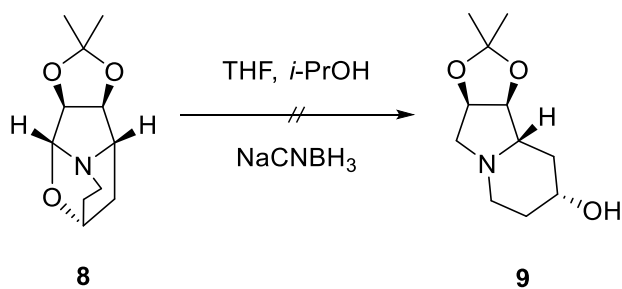
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.73 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, CH-2), 4.62–4.57 (2H, m, CH-1a, CH-3), 4.21 (1H, dd, $J = 5.9, 1.7$ Hz, CH-5), 3.35 (1H, m, CH-3A), 3.07–2.89 (1H, m, CH-7A), 2.89–2.69 (1H, m, CH-7B), 1.94 (2H, ddd, $J = 13.7, 11.9, 3.4$ Hz, CH-4), 1.68 (2H, ddd, $J = 15.8, 9.1, 4.5$ Hz, CH-6), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.34 (3H, s, Me-acetónido).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 112.0 (C-acetónido), 89.8 (CH-1a), 82.0 (CH-2), 81.7 (CH-3), 70.2 (CH-5), 59.1 (CH-3a), 38.64 (CH_2 -6), 38.06 (CH_2 -7), 26.8 (CH_2 -4), 26.3 (Me-acetónido), 25.5 (Me-acetónido)

EMARIE: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 214,1365. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 214,1434

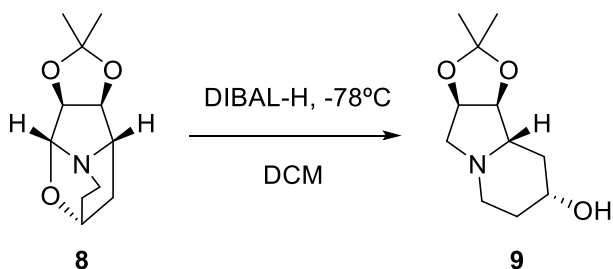
4. Desarrollo experimental

- *Reacción de 8 con NaCNBH₃*



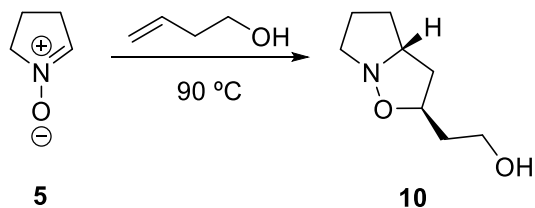
Sobre una disolución del compuesto **8** (8 mg, 0.04 mmol) en 69 μ L de THF y 2 mL de *i*-PrOH se añaden 9.4 mg (0.11 mmol) de NaCNBH₃ a 0 °C. La reacción se agita durante 1 minuto. A continuación, se añade NH₃ al 28%, se extrae la fase orgánica con MeOH:AcOEt al 10% y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida recuperándose el compuesto de partida.

- *Reacción de 8 con DIBAL-H*



Sobre una disolución del compuesto reordenado **8** (6 mg, 0.03 mmol) en 170 μ L de DCM se añaden lentamente 108 μ L (0.11 mmol) de DIBAL-H a -78 °C. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1 h. A continuación se añade tartrato sódico y potásico saturado en exceso, se extrae la fase orgánica con Et₂O y se lava con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el sistema indolizidínico **9** (4 mg, 13%).

- *Reacción de 5 con el 3-buten-1-ol*

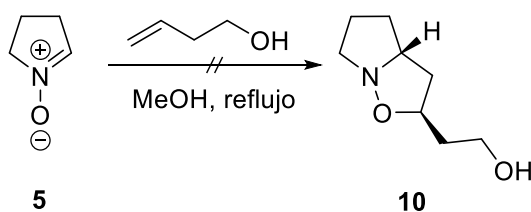


Una disolución de nitrona **5** (32 mg, 0.4 mmol) en 400 μ L de 3-buten-1-ol se calienta a 90 $^{\circ}$ C bajo atmósfera de Ar durante 10 h, tras las cuales se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando Et₂O:MeOH (8:2) como eluyente, obteniéndose el producto **10** (8 mg, 13%).

Isoxazolidina 10

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.10 (1H, m, CH-6), 3.82 (1H, m, CH-2'A), 3.66 (1H, m, CH-2'B), 3.05 (1H, m, CH-4a), 2.80 (1H, m, CH-2A), 2.45 (1H, m, CH-2B), 2.40-1.60 (8H, m)

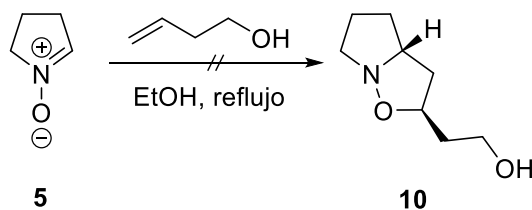
- *Reacción de 5 con el 3-buten-1-ol en MeOH*



Sobre una disolución de nitrona **5** (34 mg, 0.4 mmol) en 5 mL de MeOH se añaden 58 μ L (0.7 mmol) de 3-buten-1-ol. La mezcla se calienta a reflujo de MeOH bajo atmósfera de Ar durante 48 h. Se evapora el disolvente a presión reducida. No se identifica ningún compuesto.

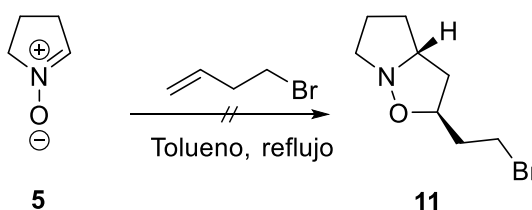
4. Desarrollo experimental

- *Reacción de **5** con el 3-buten-1-ol en EtOH*



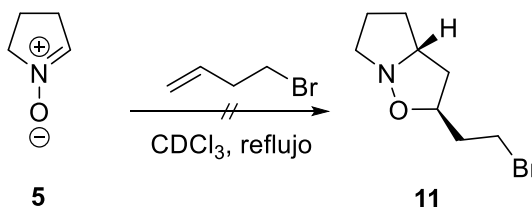
Sobre una disolución de nitrona **5** (24 mg, 0.3 mmol) en 1.5 mL de EtOH se añaden 70 μ L (0.8 mmol) de 3-buten-1-ol. La mezcla se calienta a reflujo de EtOH bajo atmósfera de Ar durante 24 h. Se evapora el disolvente a presión reducida. No se identifica ningún compuesto.

- *Reacción de **5** con el 4-bromo-1-buteno en tolueno*



Sobre una disolución de nitrona **5** (29 mg, 0.3 mmol) en 2 mL de tolueno se añaden 60 μ L (0.6 mmol) de 4-bromo-1-buteno. La mezcla se calienta a reflujo de tolueno bajo atmósfera de Ar durante 24 h. Se evapora el disolvente a presión reducida. No se identifica ningún compuesto.

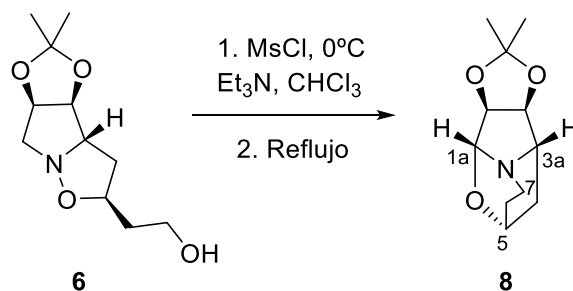
- *Reacción de **5** con el 4-bromo-1-buteno en CDCl₃*



Sobre una disolución de nitrona **5** (21 mg, 0.3 mmol) en 2 mL de CDCl₃ se añaden 45 μ L (0.4 mmol) de 4-bromo-1-buteno. La mezcla se calienta a reflujo de CDCl₃ bajo

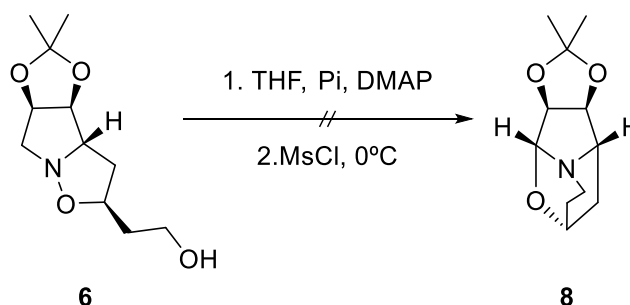
atmósfera de Ar durante 24 h. Se evapora el disolvente a presión reducida. No se identifica ningún compuesto.

- *Reacción de 6 con MsCl en Et₃N y CHCl₃*



Sobre una disolución del alcohol **6** (25 mg, 0.1 mmol) y 31 μL (0.2 mmol) de Et₃N en 1.5 mL de EtOH, se añaden 17 μL (0.2 mmol) de MsCl a 0 °C. La mezcla se agita a t.a. y bajo atmósfera de Ar durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se calienta a reflujo de CHCl₃ durante 24 h y se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando Hexano:AcOEt (1:1) como eluyente, obteniéndose el producto reordenado **8** (16 mg, 67%).

- *Reacción de 6 con MsCl en piridina*

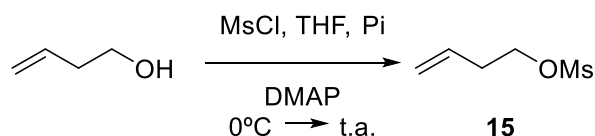


Sobre una disolución del compuesto **6** (115 mg, 0.5 mmol) en 3 mL de THF seco se añaden 80 μL (1.5 mmol) de piridina y cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se mantiene en agitación bajo atmósfera de Ar. A continuación, se añaden 120 μL de MsCl a 0 °C y posteriormente se deja alcanzar t.a. manteniendo la agitación durante 24 h. Transcurrido este tiempo se añade gota a gota exceso de una disolución saturada de K₂CO₃ y se deja agitando durante 1 h. A continuación, se extrae la fase orgánica con AcOEt, se lava con H₂O y con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre

4. Desarrollo experimental

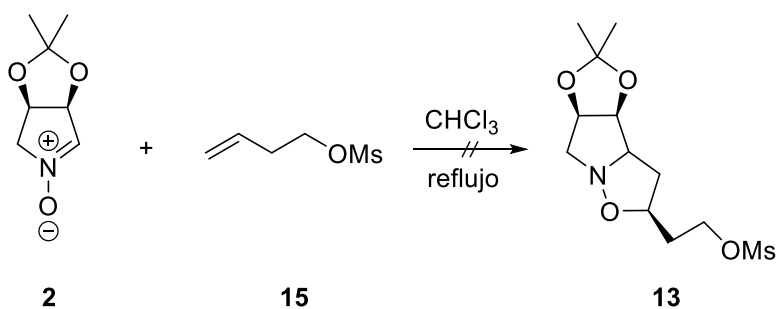
Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. No se identifica ningún compuesto.

- *Mesilación del 3-buten-1-ol*



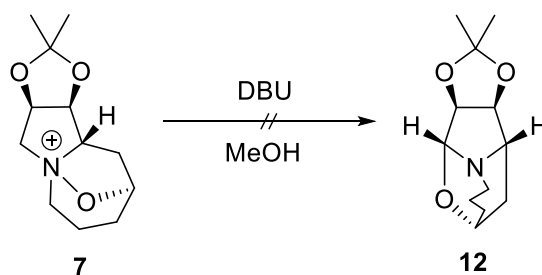
Sobre una disolución de 3-buten-1-ol (2 g, 27.8 mmol) en 7 mL de THF seco se añaden 6.7 mL (83.3 mmol) de piridina y cantidad catalítica de DMAP, bajo atmósfera de Ar. A continuación, se añaden 6.5 mL (83.3 mmol) de MsCl a 0 °C y se mantiene la agitación durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se añade gota a gota exceso de una disolución saturada de K₂CO₃ y se agita durante 1 h. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O y disolución saturada de NaCl. Por último, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida, obteniéndose el mesilato **15** (5.09 g, 99%).

- *Reacción de **2** con **15** en CHCl₃*



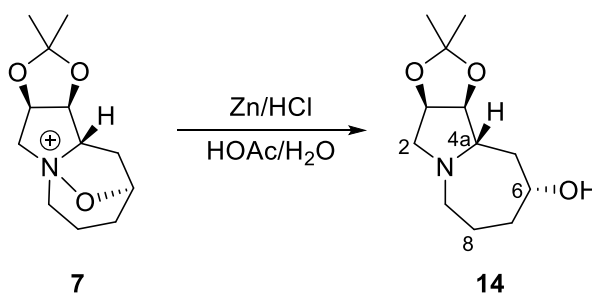
Sobre una disolución de nitrona **2** (51 mg, 0.3 mmol) en 4 mL de CHCl₃ se añade el compuesto mesilado **15** (86 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo de CHCl₃ durante 22 h, bajo atmósfera de Ar. Se evapora el disolvente a presión reducida. No se identifica ningún compuesto.

- *Reacción de 7 en DBU y MeOH*



Sobre una disolución del compuesto **7** (53 mg, 0.2 mmol) en 3 mL de MeOH se añaden 105 mg (0.7 mmol) de DBU. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 48 h a t.a., bajo atmósfera de Ar. Se evapora el disolvente a presión reducida. No se identifica ningún compuesto.

- *Apertura de 7*



Sobre una disolución del compuesto **7** (94 mg, 0,4 mmol) en 32 mL de AcOH:H₂O (1:1) se añaden 322 mg (4.9 mmol) de polvo de zinc y se deja agitando durante 18 h. El zinc previamente debe ser activado mediante su agitación en 2 mL de HCl 1M en primer lugar y, a continuación, se filtra y se lava con HCl, H₂O, EtOH y H₂O. Las aguas madres se llevan a un pH entre 8 y 9, mediante la adición de NH₃ al 28%. Estas se extraen con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el producto **14** (42 mg, 45%) sin necesidad de purificación.

Compuesto 14

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3392, 2931, 1379, 1209, 1062, 864.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.64 (1H, dd, $J = 11.8, 6.3$ Hz, CH-3), 4.26 (1H, dd, $J = 6.8, 4.9$ Hz, CH-4), 3.99 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz, CH-6), 3.25 (1H, dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, CH₂-

4. Desarrollo experimental

2a), 2.95–2.78 (1H, m, CH₂-9A), 2.61 (2H, ddd, $J = 15.1, 9.3, 4.5$ Hz, CH-4a, CH-2B), 2.51–2.37 (1H, m, CH₂-9B), 2.08 (1H, dt, $J = 13.9, 3.9$ Hz, CH₂-5A), 1.80 (5H, d, $J = 4.9$ Hz, CH₂-7, CH₂-8 y CH₂-5B), 1.50 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido).

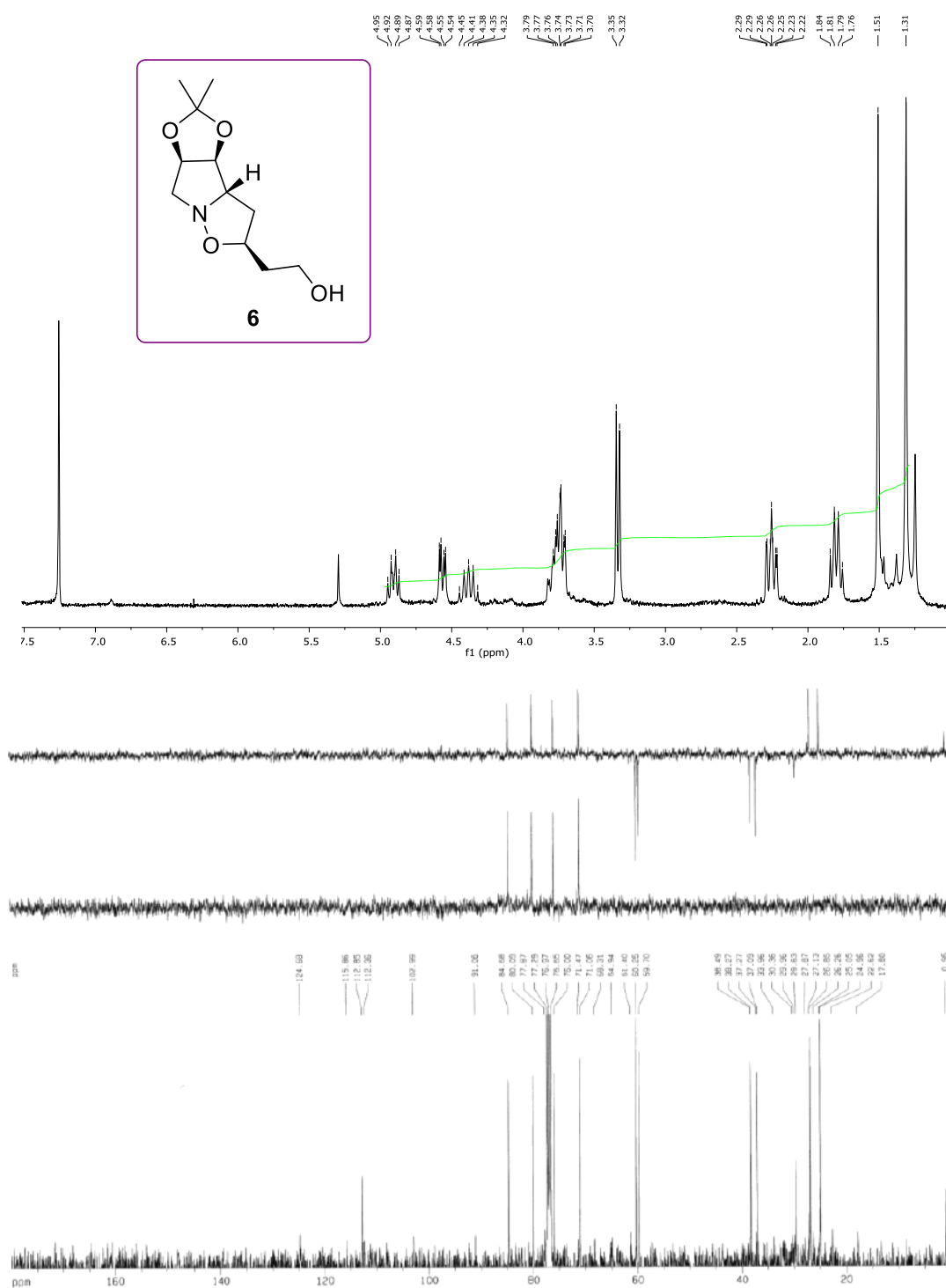
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 113.05 (C-acetónido), 87.22 (CH-4), 77.31 (CH-3), 70.14 (CH-6), 66.56 (CH-4a), 61.62 (CH₂-2), 54.75 (CH₂-9), 39.61 (CH₂-5), 36.10 (CH₂-7), 27.22 (Me-acetónido), 25.19 (Me-acetónido), 22.67 (CH₂-8).

EMARIE: Calculado para C₁₂H₂₁NO₃ (M+H)⁺, 228,1591. Experimental (M+H)⁺, 228,1521

5. RESULTADOS

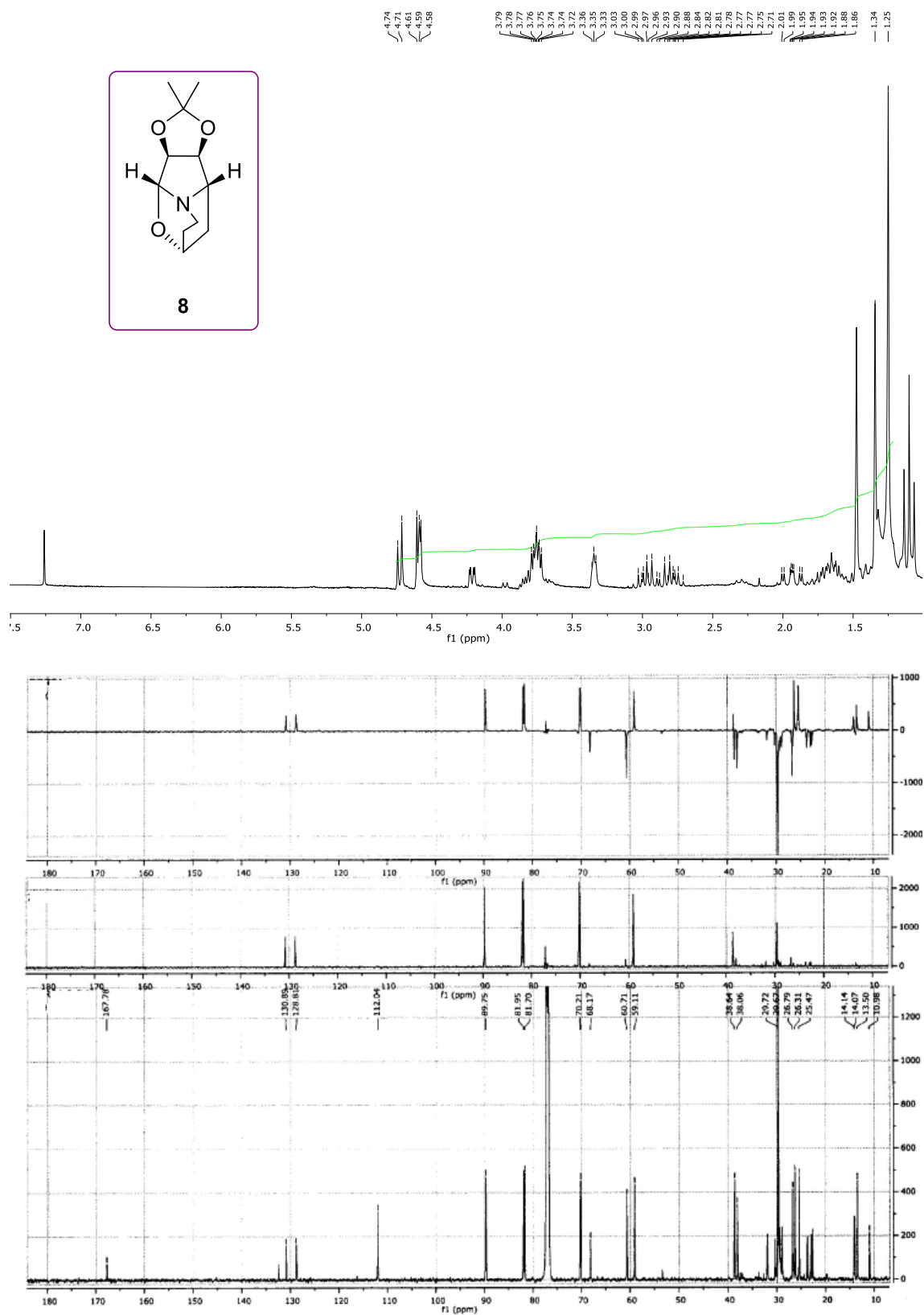
A continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos **6**, **8** y **14**.

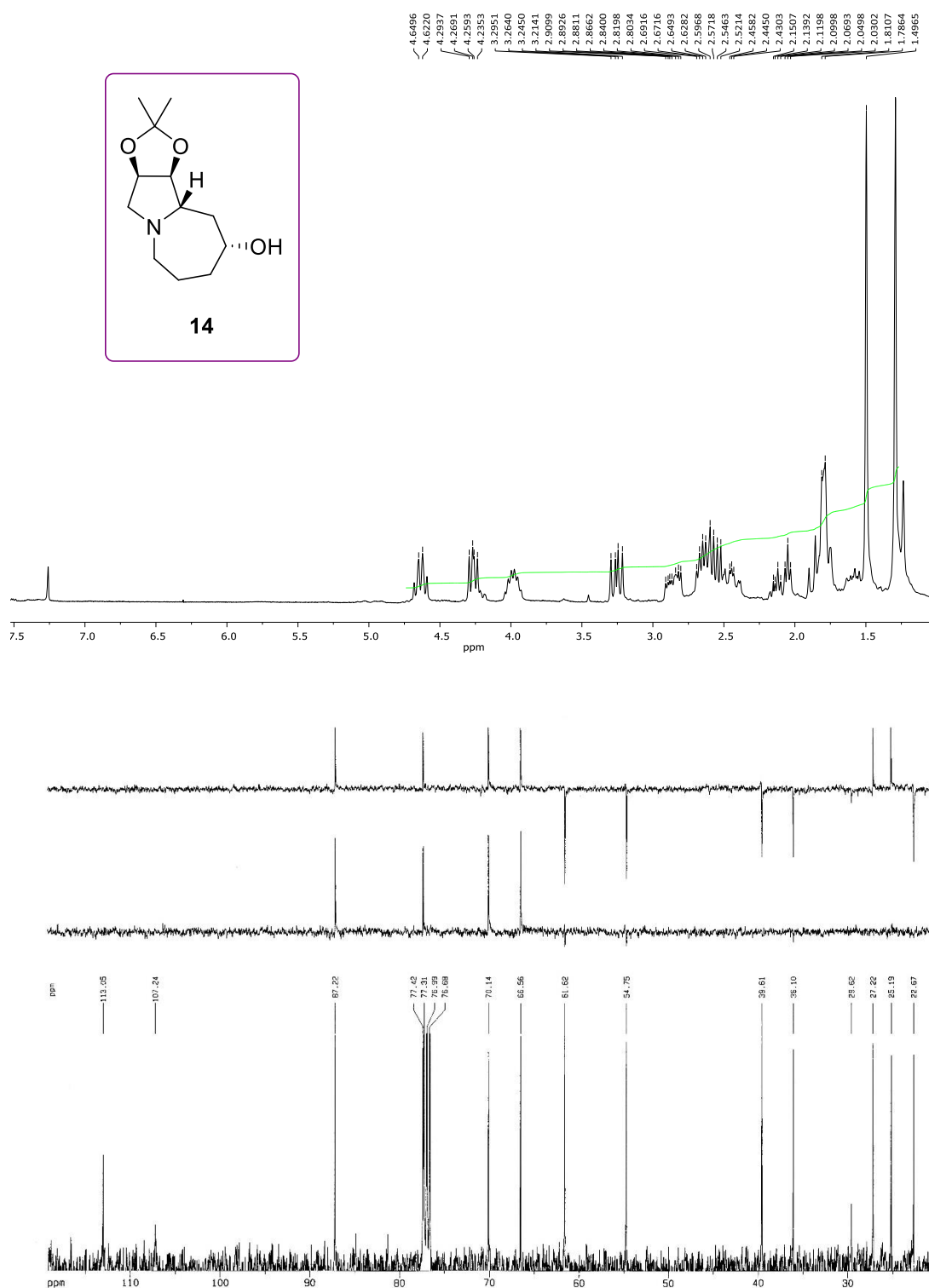
^1H y ^{13}C del compuesto **6**



5. Resultados

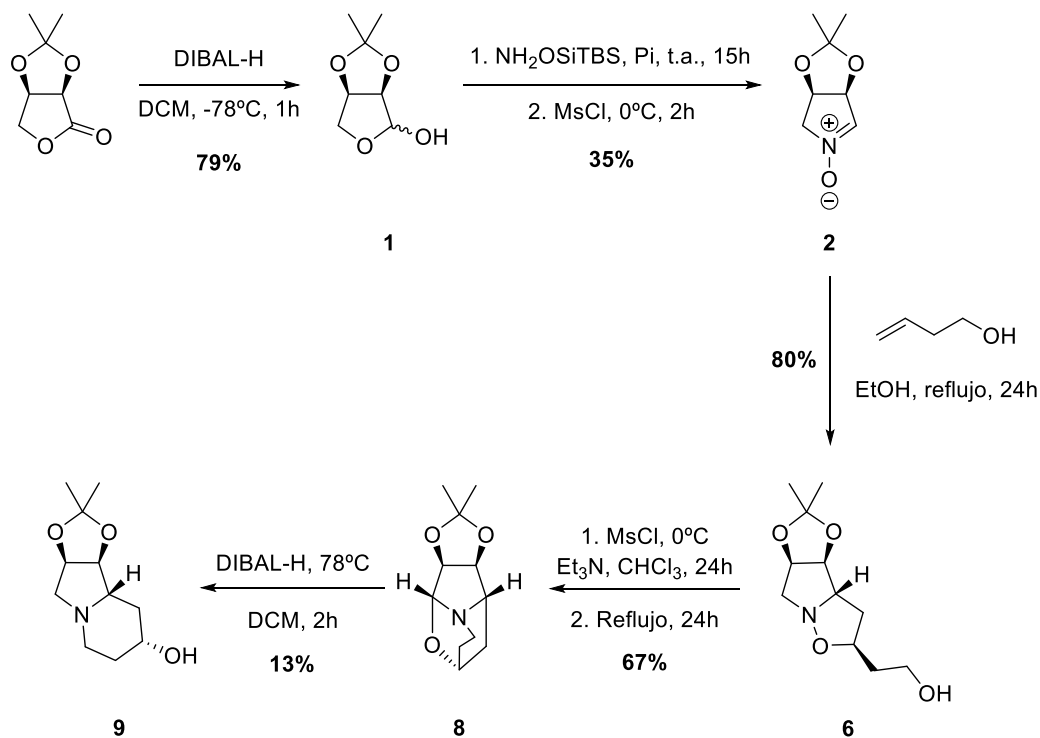
^1H y ^{13}C del compuesto **8**



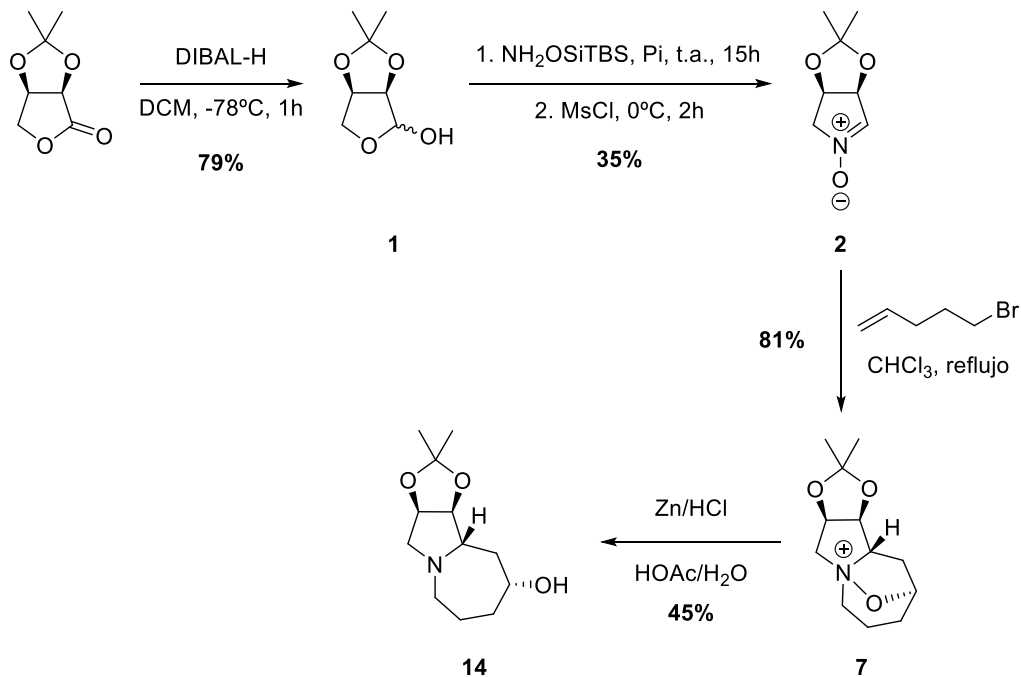
^1H y ^{13}C del compuesto **14**

6. CONCLUSIONES

En los siguientes esquemas se muestra un resumen de la síntesis de **9** y **14** a partir de (-)-2,3-O-isopropiliden-D-eritronolactona, desarrollada en este trabajo.



Esquema 16. Resumen de la síntesis de **9**



Esquema 17. Resumen de la síntesis de **14**

Según lo expuesto en este trabajo, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- Se ha conseguido la síntesis de sistema bicíclico [3.2.1]octano **8**, objetivo general de este trabajo, mediante una nueva metodología. La síntesis de **8** se ha llevado a cabo en 4 pasos.
- La cicloadición de la nitrona **2** con alcoholes homoalílicos y olefinas bromadas conduce a un único producto.
- Se ha conseguido la apertura de las oxazinas **8** y **7** para obtener el sistema indolizidínico **9** y el análogo **14**, respectivamente, ambos con un alto potencial biológico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. a) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4657; b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *118*, 7292.
2. Presset, M.; Coquerel, Y.; Rodríguez, J. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 525.
3. Baylis, Alison M.; Thomas, Eric J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11666
4. Sevenet, T.; Allorge, L.; David, B.; Awang, K.; Hadi, A. H. A.; Kan-Fan, C.; Quirion, J. C.; Remy, F.; Schaller, H.; Teo, L. E. *J. Ethnopharmacol.*, **1994**, *41*, 147.
5. a) Kam, T. S.; Yoganathan, K.; Chen, W. *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 1109; b) Kam, T. S.; Yoganathan, K.; Chuah, C. H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 759.
6. Flores Pablos, Mari Fe. Aplicación de la reactividad de nitronas y sulfonas a la síntesis de sistemas pirrolidínicos quirales. Tesis doctoral, Universidad de Salamanca, **2013**.
7. a) Mercer, T. B.; Jenkinson, S. F.; Bartholomew, B.; Nash, R. J.; Miyauchi, S.; Kato, A.; Fleet, W. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2368; b) Kelly, T. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6651; c) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutics Applications*, Wiley-VHC, Weinheim, **2007**.
8. Ribés Vidal, Celia. Síntesis de pirrolidinas y pirrolizidinas con actividad inhibidora de glicosidasas y glicotransferasas. Tesis doctoral, Universitat Jaume I, **2008**.
9. R. J. Nash, A. Kato, C-Y. Yu, G. W. J. Fleet, *Future Med. Chem.*, **2011**, 1513

10. González Fernández, Elisa. Nueva metodología de síntesis de pirrolidinas e indolizidinas quirales a partir de nitronas. Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca, **2014**.
11. a) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 7808; b) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis*, **2007**, 485; c) Cardona, F.; Moreno, G.; Guarna, F.; Vogel, P.; Schuetz, C.; Merino, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6552.
12. a) Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A.; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1614; b) Cichi, S.; Corsi, M.; Brandi, A.; Goti, A.; *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1678.
13. Cordero, F. M.; Machetti, F.; De Sarlo, F.; Brandi, A. *Gazz. Chim. Ital.*, **1997**, *127*, 25.
14. Padwa, A.; Pearson, W. H., *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products* **2002**, 2.
15. Sk. Asrof Ali; M. I. M. Wazeer; Mazhar-Ul-Haque, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7207.
16. Cid, P., Closa, M., de March, P., Figueredo, M., Font, J., Sanfeliu, E., et al. *J. Org. Chem* **2004**, *20*, 4215